

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Opdualag 240 mg/80 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu. Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 240 mg nivolumabu a 80 mg relatlimabu.

Nivolumab a relatlimab sú monoklonálne protilátky ľudského imunoglobulínu G4 (IgG4) produkované v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra až opalescenná, bezfarebná až slabo žltá tekutina, ktorá je v podstate bez obsahu častíc. Roztok má pH približne 5,8 a osmolalitu približne 310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Opdualag je indikovaný dospelým a dospelým vo veku 12 rokov a starším s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách < 1 % na liečbu prvej línie pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a viesť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Pacienti liečení Opdualagom musia dostať kartu pacienta a musia byť informovaní o rizikách Opdualagu (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Testovanie PD-L1

Pacienti majú byť na liečbu Opdualagom vybraní na základe expresie PD-L1 v nádore potvrdenej validovaným testom (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospelých vo veku 12 rokov a starších je 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu každé 4 týždne podávané vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. Táto dávka je stanovená pre dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg (pozri časť 5.2).

V liečbe Opdualagom sa má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým pacient liečbu prestane tolerovať. Zvyšovanie alebo znižovanie dávky sa neodporúča. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné dávkovanie oddialiť alebo prerušiť.

Pokyny na trvalé ukončenie liečby alebo prerušenie podávania dávok sú opísané v tabuľke 1. Podrobné pokyny liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.4.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy liečby pre Opdualag

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Imunitne podmienená pneumonitída	Pneumonitída 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým symptómy neodznejú, nezlepšia sa rádiografické abnormality a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Pneumonitída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená kolitída	Hnačka alebo kolitída 2. alebo 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým symptómy neodznejú a ak je to potrebné, nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Hnačka alebo kolitída 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená hepatitída	Aspartátaminotransferáza (AST) alebo alanínaminotransferáza (ALT) sa zvyšuje na viac ako 3 a až do 5-násobku hornej hranice normy (<i>upper limit of normal</i> , ULN) alebo Celkový bilirubín sa zvyšuje na viac ako 1,5 a až do 3-násobku ULN	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým sa laboratórne hodnoty nevrátia na východiskové a ak je to potrebné, nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	AST alebo ALT sa zvyšuje na viac ako 5-násobok ULN bez ohľadu na východiskovú hodnotu. alebo Celkový bilirubín sa zvyšuje na viac ako 3-násobok ULN alebo Súbežné zvýšenie AST alebo ALT na viac ako 3-násobok ULN a zvýšenie celkového bilirubínu na viac ako 2-násobok ULN	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek	Vzostup kreatinínu 2. alebo 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým sa kreatinín nevráti na východiskovú hodnotu a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Vzostup kreatinínu 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienené endokrinopatie	Symptomatická hypotyreóza, hypertyreóza, hypofyzitída 2. alebo 3. stupňa Nedostatočnosť nadobličiek 2. stupňa Cukrovka 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým symptómy neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi (ak je potrebná z dôvodu symptómov akútneho zápalu). Liečba počas hormonálnej substitučnej liečby ^a má pokračovať dovtedy, kým nie sú prítomné symptómy
	Hypotyreóza 4. stupňa Hypertyreóza 4. stupňa Hypofyzitída 4. stupňa Nedostatočnosť nadobličiek 3. alebo 4. stupňa Cukrovka 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie	Vyrážka 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým príznaky neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Podozrenie na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN)	Prerušte podávanie dávky (dávok)
	Vyrážka 4. stupňa Potvrdený SJS/TEN	Natrvalo ukončíte liečbu (pozri časť 4.4)
Imunitne podmienená myokarditída	Myokarditída 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), kým symptómy neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi ^b
	Myokarditída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie	3. stupeň (prvý výskyt)	Prerušte podávanie dávky (dávok)
	4. stupeň alebo opätovný výskyt 3. stupňa; pretrvávajúci 2. stupeň alebo 3. stupeň napriek modifikácii liečby; nemožnosť znížiť dávku kortikosteroidu na 10 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu na deň	Natrvalo ukončíte liečbu

Poznámka: Stupne toxicity sú v súlade so všeobecnými terminologickými kritériami pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny Verzia 5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, NCI-CTCAE v5*).

^a Odporúčanie na použitie hormonálnej substitučnej liečby sa nachádza v časti 4.4

^b Bezpečnosť opätovného začatia liečby Opdualagom u pacientov s predchádzajúcim výskytom imunitne podmienenej myokarditídy nie je známa.

Špeciálne populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Opdualagu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Starší ľudia

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Spôsob podávania

Opdualag je len na intravenózne použitie. Má sa podávať vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút.

Opdualag sa nesmie podávať vo forme intravenózneho pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Opdualag sa môže použiť bez riedenia alebo sa môže zriediť 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy (pozri časť 6.6).

Pokyny na prípravu a spôsob zaobchádzania s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Posúdenie stavu PD-L1

Pri posudzovaní stavu PD-L1 v nádore je dôležité použiť riadne validovanú a robustnú metodiku.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom sa môžu vyskytnúť imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré si vyžadujú primeranú liečbu vrátane začatia liečby kortikosteroidmi a úprav liečby (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden telesný systém sa môžu vyskytnúť súbežne.

Pacienti majú byť neustále sledovaní (minimálne do 5 mesiacov od poslednej dávky), pretože nežiaduca reakcia po Opdualagu sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo po ukončení liečby.

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má primerane posúdiť prípadné potvrdenie etiológie alebo sa majú vylúčiť iné príčiny. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie Opdualagu prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie použije imunosupresia kortikosteroidmi, po zlepšení sa má začať postupné znižovanie dávky s trvaním minimálne 1 mesiac. Náhle zníženie dávky môže viesť k zhoršeniu alebo opätovnému výskytu nežiaducej reakcie. Ak aj napriek používaniu kortikosteroidov nastane zhoršenie alebo nedochádza k zlepšeniu, má sa pridať nekortikosteroidná imunosupresívna liečba.

Liečba Opdualagom sa nemá obnoviť dovtedy, kým pacient dostáva imunosupresívne dávky kortikosteroidov alebo inú imunosupresívnu liečbu. Na prevenciu oportúnnych infekcií u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu, sa môžu použiť profylaktické antibiotiká.

Pri opätovnom výskyte akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa musí liečba Opdualagom natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená pneumonitída

Pri podávaní nivolumabu v kombinácii s relatlimabom sa pozorovala závažná pneumonitída alebo intersticiálne ochorenie pľúc vrátane smrteľného prípadu (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať príznaky a symptómy pneumonitídy, ako sú rádiografické zmeny (napr. zatienenie charakteru mliečného skla, škvrité infiltráty), dyspnoe a hypoxia. Infekcie a etiológie súvisiacich ochorení sa majú vylúčiť.

Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba Opdualagom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 2 až 4 mg/kg/deň.

Pri (symptomatickej) pneumonitíde 2. stupňa sa má podávanie Opdualagu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 mg/kg/deň. Po zlepšení možno v liečbe Opdualagom pokračovať po znížení dávky kortikosteroidov. Ak napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu metylprednizolónu sa má zvýšiť na 2 až 4 mg/kg/deň a liečba Opdualagom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená kolitída

Pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom sa pozorovala závažná hnačka alebo kolitída (pozri časť 4.8). U pacientov sa má sledovať hnačka a ďalšie symptómy kolitídy, ako sú bolesť brucha a hlien a/alebo krv v stolici. Infekcia/reaktivácia cytomegalovírusu (CMV) sa hlásila u pacientov s imunitne podmienenou kolitídou refraktérnou na kortikosteroidy. Majú sa vylúčiť infekčné a iné etiológie hnačky, preto sa musia vykonať príslušné laboratórne testy a ďalšie vyšetrenia. Ak sa potvrdí diagnóza imunitne podmienenej kolitídy refraktérnej na kortikosteroidy, treba zvážiť pridanie alternatívneho imunopresíva ku kortikosteroidnej liečbe alebo nahradenie kortikosteroidnej liečby.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 4. stupňa sa musí liečba Opdualagom natrvalo ukončiť a kortikosteroidy sa majú začať podávať v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 3. stupňa sa má podávanie Opdualagu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Po zlepšení možno v liečbe Opdualagom pokračovať po znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 2. stupňa sa má podávanie Opdualagu prerušiť. Ak hnačka alebo kolitída pretrvávajú majú sa liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Po zlepšení možno v prípade potreby pokračovať v liečbe Opdualagom po znížení dávky kortikosteroidov. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu sa má zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba Opdualagom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená hepatitída

Pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom sa pozorovala závažná hepatitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a symptómov hepatitídy, ako sú vzostupy transaminázy a celkového bilirubínu. Infekcie a etiológie súvisiace s ochorením sa majú vylúčiť.

Ak sa AST alebo ALT zvýši o viac ako 5-násobok ULN bez ohľadu na východiskovú hodnotu, celkový bilirubín sa zvýši o viac ako 3-násobok ULN, alebo sa súbežne zvýši AST alebo ALT o viac ako 3-násobok ULN a celkový bilirubín sa zvýši o viac ako 2-násobok ULN, musí sa podávanie Opdualagu natrvalo ukončiť a kortikosteroidy sa majú začať podávať v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu zvýšenia AST/ALT o viac ako 3 a až do 5-násobku ULN alebo zvýšenia celkového bilirubínu o viac ako 1,5 a až do 3-násobku ULN sa má podávanie Opdualagu prerušiť. Pretrvávajúce zvýšenia týchto laboratórnych hodnôt sa majú liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Po zlepšení možno v prípade potreby pokračovať v liečbe Opdualagom po znížení dávky kortikosteroidov. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidov sa má zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň a podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek

Pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom sa pozorovala závažná nefritída a renálna dysfunkcia (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a symptómov nefridity alebo dysfunkcie obličiek. U väčšiny pacientov sú prítomné asymptomatické zvýšenia kreatinínu v sére. Majú sa vylúčiť etiológie súvisiace s ochorením.

Z dôvodu zvýšenia kreatinínu v sére 4. stupňa sa musí liečba Opdualagom natrvalo ukončiť a kortikosteroidy sa majú začať podávať v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu zvýšenia kreatinínu v sére 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie Opdualagu prerušiť a kortikosteroidy sa majú začať podávať v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Po zlepšení možno v liečbe Opdualagom pokračovať po znížení dávky kortikosteroidov. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidov sa má zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň a podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Pri liečbe nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa pozorovali závažné endokrinopatie zahŕňajúce hypotyreózu, hypertyreózu, nedostatočnosť nadobličiek (vrátane sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie), hypofyzitídu (vrátane hypopituitarizmu) a diabetes mellitus. Prípady diabetickej ketoacidózy sa pozorovali pri monoterapii nivolumabom a potenciálne sa môžu vyskytnúť pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom (pozri časť 4.8).

U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a symptómy endokrinopatií a hyperglykémia a zmeny funkcie štítnej žľazy (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického hodnotenia). U pacientov sa môže vyskytnúť únava, bolesť hlavy, zmeny duševného stavu, bolesť brucha, nezvyčajné prejavy čriev a hypotenzia alebo nešpecifické symptómy, ktoré môžu pripomínať iné príčiny, ako sú metastázy v mozgu alebo základné ochorenie. Pokiaľ sa nezistila iná etiológia, prejavy alebo symptómy endokrinopatií sa majú považovať za imunitne podmienené.

Porucha funkcie štítnej žľazy

Z dôvodu symptomatickej hypotyreózy sa má podávanie Opdualagu prerušiť a ak je to potrebné, má sa začať substitučné podávanie tyreoidného hormónu. Pri symptomatickej hypertyreóze sa má podávanie Opdualagu prerušiť a ak je to potrebné, má sa začať tyreostatická liečba. Pri podozrení akútneho zápalu štítnej žľazy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Po zlepšení možno v prípade potreby pokračovať v liečbe Opdualagom po znížení dávky kortikosteroidov. V sledovaní funkcie štítnej žľazy sa musí pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu. Podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť v prípade život ohrozujúcej (4. stupeň) hypertyreózy alebo hypotyreózy.

Nedostatočnosť nadobličiek

Podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť v prípade závažnej (3. stupeň) alebo život ohrozujúcej (4. stupeň) nedostatočnosti nadobličiek. Pri symptomatickej nedostatočnosti nadobličiek 2. stupňa sa má podávanie Opdualagu prerušiť a v prípade potreby sa má začať substitučné podávanie fyziologického kortikosteroidu. V sledovaní funkcie nadobličiek a hladín hormónov sa musí pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie kortikosteroidu.

Hypofyzitída

Podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť v prípade život ohrozujúcej hypofyzitídy (4. stupeň). V prípade symptomatickej hypofyzitídy 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie Opdualagu prerušiť a v prípade potreby sa má začať substitučné podávanie hormónu. Pri podozrení akútneho zápalu hypofýzy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Po zlepšení možno v prípade potreby pokračovať v liečbe Opdualagom po znížení dávky kortikosteroidov. V sledovaní funkcie hypofýzy a hladín hormónov sa musí pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu.

Diabetes mellitus

Z dôvodu symptomatickej cukrovky sa má podávanie Opdualagu prerušiť a v prípade potreby sa má začať substitučné podávanie inzulínu. V sledovaní cukru v krvi sa musí pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie inzulínu. Podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť v prípade život ohrozujúcej cukrovky.

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

Pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom sa pozorovala závažná vyrážka (pozri časť 4.8). Podávanie Opdualagu sa má prerušiť pri vyrážke 3. stupňa a pri vyrážke 4. stupňa sa má podávanie Opdualagu ukončiť. Závažná vyrážka sa má liečiť vysokými dávkami kortikosteroidu v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Pri monoterapii nivolumabom sa pozorovali zriedkavé prípady SJS a TEN, niektoré z nich s fatálnym koncom, a potenciálne sa môžu vyskytnúť pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom. V prípade podozrenia na symptómy alebo prejavy SJS alebo TEN sa má podávanie Opdualagu prerušiť a pacient sa má poslať na vyšetrenie a liečbu na špecializovanú jednotku. Ak sa u pacienta pri užívaní Opdualagu potvrdil SJS alebo TEN, odporúča sa trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Pri zvažovaní použitia Opdualagu u pacienta, u ktorého sa v minulosti vyskytla závažná alebo život ohrozujúca kožná nežiaduca reakcia pri predchádzajúcej liečbe inými imunostimulačnými protirakovinovými látkami, je potrebná opatrnosť.

Imunitne podmienená myokarditída

Pri nivolumabe v kombinácii s relatlimabom sa pozorovala závažná imunitne podmienená myokarditída. Diagnóza myokarditídy si vyžaduje vysoký index podozrenia. Pacienti s kardiálnymi alebo kardiopulmonárnymi symptómami majú byť z dôvodu možnej myokarditídy vyšetrení. Ak je podozrenie na myokarditídu, má sa okamžite začať podávať vysoká dávka steroidov (prednizón v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo metylprednizolón v dávke 1 až 2 mg/kg/deň) a okamžite sa má začať konzultácia na kardiológii so začatím diagnostického vyšetrenia podľa súčasných klinických postupov. Po stanovení diagnózy myokarditídy sa má podávanie Opdualagu prerušiť alebo sa má podávanie Opdualagu natrvalo ukončiť, ako je uvedené vyššie.

Z dôvodu myokarditídy 3. alebo 4. stupňa sa musí podávanie Opdualagu natrvalo ukončiť a kortikosteroidy sa majú začať podávať v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 2 až 4 mg/kg/deň (pozri časť 4.2).

Z dôvodu myokarditídy 2. stupňa sa má podávanie Opdualagu prerušiť a kortikosteroidy sa majú začať podávať v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Po zlepšení možno zvážiť pokračovanie v liečbe Opdualagom po postupnom znížení dávky kortikosteroidov. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidov sa má zvýšiť dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu 2 až 4 mg/kg/deň a podávanie Opdualagu sa musí natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa zriedkavo hlásili nasledovné klinicky významné imunitne podmienené nežiaduce reakcie: uveitída, pankreatitída, Guillainov-Barrého syndróm, myozitída/rabdomyolýza, encefalitída, hemolytická anémia, Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (VKH).

Pri monoterapii nivolumabom alebo pri nivolumabe v kombinácii s inými schválenými látkami sa zriedkavo hlásili nasledovné ďalšie klinicky významné imunitne podmienené nežiaduce reakcie: demyelinizácia, autoimunitná neuropatia (zahŕňajúca parézu tvárového a odťahujúceho nervu), myasténia gravis, myastenický syndróm, aseptická meningitída, gastritída, sarkoidóza, duodenitída, hypoparatyreóza a neinfekčná cystitída.

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má primerane posúdiť prípadné potvrdenie etiológie alebo sa majú vylúčiť iné príčiny. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie Opdualagu prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Po zlepšení možno v liečbe Opdualagom pokračovať po znížení dávky kortikosteroidov. Pri opätovnom výskyte akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa musí liečba Opdualagom natrvalo ukončiť.

Ďalšie dôležité upozornenia a opatrenia vrátane účinkov podľa farmakologickej triedy

U pacientov liečených inhibítormi PD-1 sa po uvedení lieku na trh hlásila rejeckcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba nivolumabom v kombinácii s relatlimabom môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko rejeckcie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom v porovnaní s rizikom možného odmietnutia orgánu.

Pri monoterapii nivolumabom, liečbe nivolumabom v kombinácii s relatlimabom a nivolumabom v kombinácii s inými látkami sa pozorovala hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (*haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH*), s fatálnou príhodou hlásenou pri liečbe nivolumabom v kombinácii s relatlimabom. Pri podávaní nivolumabu v kombinácii s relatlimabom je potrebná opatrnosť. V prípade potvrdenia HLH sa má podávanie nivolumabu v kombinácii s relatlimabom ukončiť a má sa začať liečba HLH.

U pacientov liečených nivolumabom pred alebo po alogénnej transplantácii hematopoietických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplant, HSCT*) sa hlásil rýchly nástup a závažná reakcia štepu proti hostiteľovi (*graft-versus-host-disease, GVHD*), niektoré aj s fatálnym následkom. Liečba nivolumabom v kombinácii s relatlimabom môže zvýšiť riziko závažnej GVHD a úmrtia pacientov, ktorí mali predchádzajúcu alogénnu HSCT, najmä u pacientov s predchádzajúcou anamnézou GVHD. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom v porovnaní s možným rizikom.

Reakcie na infúziu

V klinických štúdiách s nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa hlásili závažné reakcie na infúziu (pozri časť 4.8). V prípade závažnej alebo život ohrozujúcej reakcie na infúziu sa musí infúzia Opdualagu prerušiť a musí sa podať vhodná medikamentózna liečba. Pacientom s miernou alebo stredne závažnou reakciou na infúziu sa Opdualag môže podávať pri dôkladnom sledovaní a pod podmienkou preventívnej liečby podľa miestnych usmernení na profylaxiu reakcií na infúziu.

Pacienti vylúčení z pivothnej klinickej štúdie zameranej na pokročilé štádium melanómu

Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi, ktoré si vyžadujú systémovú liečbu stredne vysokými alebo vysokými dávkami kortikosteroidov alebo imunosupresívnych liekov, uveálnym melanómom, s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami a pacienti s myokarditídou v anamnéze, so zvýšenými hladinami troponínu > 2-násobku ULN alebo so skóre výkonnostného stavu ECOG ≥ 2 boli z pivothnej klinickej štúdie s nivolumabom v kombinácii s relatlimabom vylúčení. Vzhľadom na chýbajúce údaje sa má nivolumab v kombinácii s relatlimabom používať u týchto pacientov s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká liečby Opdualagom. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučený, aby ju nosil stále so sebou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nivolumab aj relatlimab sú ľudské monoklonálne protilátky, preto sa žiadne štúdie interakcií nevykonali. Keďže monoklonálne protilátky nie sú metabolizované prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 (CYP) ani inými enzýmami metabolizujúcimi liečivá, nepredpokladá sa, že inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov pri súbežnom podávaní liekov ovplyvní farmakokinetiku relatlimabu alebo nivolumabu.

Nepredpokladá sa, že nivolumab a relatlimab ovplyvnia farmakokinetiku iných liečiv, ktoré sú metabolizované enzýmami CYP, vzhľadom na nedostatočnú významnú moduláciu cytokínov nivolumabom a relatlimabom, a preto nemajú vplyv na expresiu enzýmu cytochrómu P450.

Systémová imunosupresia

Je potrebné sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov a iných imunosupresív na začiatku, pred začatím liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom, pretože majú potenciál zasahovať do farmakodynamickej aktivity. Systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertílilnom veku/antikoncepcia

Opdualag sa neodporúča u žien vo fertílilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický prínos neprevažuje nad možným rizikom. Účinná antikoncepcia sa má používať minimálne 5 mesiacov po poslednej dávke Opdualagu.

Gravidita

Je dostupné obmedzené množstvo údajov o použití nivolumabu v kombinácii s relatlimabom u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku a údajov zo štúdií na zvieratách môže nivolumab v kombinácii s relatlimabom poškodiť plod, keď sa podáva tehotnej žene. Štúdie na zvieratách, ktorým sa podával nivolumab, preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský IgG4 prechádza placentárnou bariérou a nivolumab a relatlimab sú IgG4. Preto nivolumab a relatlimab majú potenciál prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod. Opdualag sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertílilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický prínos neprevažuje nad možným rizikom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nivolumab a/alebo relatlimab vylučujú do materského mlieka u ľudí. Je známe, že ľudské IgG sa vylučujú do materského mlieka u ľudí počas niekoľkých prvých dní po pôrode. Krátko potom ich hodnota klesá na nízke koncentrácie. Počas tohto krátkeho obdobia nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Následne sa Opdualag môže používať počas dojčenia, ak si to klinický stav vyžaduje.

Fertilita

Štúdie na hodnotenie účinku nivolumabu a/alebo relatlimabu na fertilitu neboli vykonané. Preto účinok nivolumabu a/alebo relatlimabu na fertilitu u mužov a žien nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Opdualag má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie, ako je únava a závrat (pozri časť 4.8), majú byť pacienti upozornení na to, aby boli obozretní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, pokiaľ si nie sú istí, že na nich Opdualag nepôsobí nepriaznivo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nivolumab v kombinácii s relatlimabom sa spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami (pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií“). Postupy liečby týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.4.

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú únava (41 %), muskuloskeletálna bolesť (32 %), vyrážka (29 %), artralgia (26 %), hnačka (26 %), pruritus (26 %), bolesť hlavy (20 %), nevoľnosť (19 %), kašeľ (16 %), znížená chuť do jedla (16 %), hypotyreóza (16 %), bolesti brucha (14 %), vitiligo (13 %), pyrexia (12 %), zápcha (11 %), infekcia močových ciest (11 %), dyspnoe (10 %) a vracanie (10 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie sú nedostatočnosť nadobličiek (1,4 %), anémia (1,4 %), bolesť chrbta (1,1 %), kolitída (1,1 %), hnačka (1,1 %), myokarditída (1,1 %), pneumónia (1,1 %) a infekcia

močových ciest (1,1 %). Výskyt nežiaducich reakcií 3 až 5. stupňa u pacientov s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom bol 43 % pre nivolumab v kombinácii s relatlimabom a 35 % u pacientov liečených nivolumabom.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Bezpečnosť nivolumabu v kombinácii s relatlimabom sa hodnotila u 355 pacientov s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom (štúdia CA224047). Nežiaduce reakcie hlásené v súbore údajov u pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom s mediánom sledovania 19,94 mesiaca sú uvedené v tabuľke 2. Frekvencie uvedené vyššie a v tabuľke 2 vychádzajú z frekvencií výskytu všetkých príčin nežiaducich udalostí. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia močových ciest
Časté	infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté	folikulitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia ^a , lymfopénia ^a , neutropénia ^a , leukopénia ^a
Časté	trombocytopénia ^a , eozinofília
Menej časté	hemolytická anémia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté	hypotyreóza
Časté	nedostatočnosť nadobličiek, hypofyzitída, hypertyreóza, tyreoiditída
Menej časté	hypopituitarizmus, hypogonadizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Časté	diabetes mellitus, hypoglykémia ^a , strata telesnej hmotnosti, hyperurikémia, hypoalbuminémia, dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	periférna neuropatia, závrat, dysgeúzia
Menej časté	encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm, optická neuritída
Poruchy oka	
Časté	uveitída, porucha zraku, suché oko, zvýšené slzenie
Menej časté	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, očná hyperémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	myokarditída
Menej časté	perikardiálny výpotok
Poruchy ciev	
Časté	flebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dyspnoe, kašeľ
Časté	zápal pľúc ^b , upchatý nos
Menej časté	astma

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha
Časté	kolitída, pankreatitída, gastritída, dysfágia, stomatitída, sucho v ústach
Menej časté	ezofagitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	hepatitída
Menej časté	cholangitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka, vitiligo, pruritus
Časté	alopécia, lichenoidná keratóza, fotosenzitívna reakcia, suchá koža
Menej časté	pemfigoid, psoriáza, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť, artralgia
Časté	artritída, svalové kŕče, svalová slabosť
Menej časté	myozitída, Sjogrenov syndróm, reumatická polymyalgia, reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	zlyhanie obličiek, proteinúria
Menej časté	nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	azoospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, pyrexia
Časté	edém, ochorenie podobné chrípke, triaška
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	zvýšená AST ^a , zvýšená ALT ^a , hyponatriémia ^a , zvýšený kreatinín ^a , zvýšená alkalická fosfatáza ^a , hyperkaliémia ^a , hypokalciémia ^a , hypomagneziémia ^a , hyperkalciémia ^a , hypokaliémia ^a
Časté	zvýšený bilirubín ^a , hypernatriémia ^a , hypermagneziémia ^a , zvýšený troponín, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza
Menej časté	zvýšený c-reaktívny proteín, zvýšená rýchlosť sedimentácie červených krviniek
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	reakcia súvisiaca s infúziou

^a Frekvencie laboratórnych termínov vyjadrujú podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo zhoršenie v laboratórnych meraniach oproti východiskovým hodnotám.

^b V klinických štúdiách sa hlásili smrteľné prípady.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa pneumonitída vrátane intersticiálnej choroby pľúc a pľúcnej infiltrácie vyskytla u 5,1 % pacientov. Incidencia udalostí 3./4. stupňa predstavovala 0,8 %. Smrteľné udalosti sa vyskytli u 0,28 % pacientov. Medián času do nástupu bol 28 týždňov (rozsah: 3,6 – 94,4). K vyriešeniu došlo u 83,3 % pacientov s mediánom času do vyriešenia 12,0 týždňov (rozsah: 2,1 – 29,7⁺). Imunitne podmienená pneumonitída viedla k trvalému ukončeniu liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom u 1,7 % pacientov a vyžadovala si vysoké dávky kortikosteroidov (prednizón \geq 40 mg denne alebo ekvivalent) u 55,6 % pacientov s imunitne podmienenou pneumonitídou.

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa hnačka, kolitída alebo časté vyprázdňovanie vyskytli u 15,8 % pacientov. Incidencia udalostí 3./4. stupňa predstavovala 2,0 %. Medián času do nástupu bol 14 týždňov (rozsah: 0,1 – 95,6). K vyriešeniu došlo u 92,7 % pacientov s mediánom času do vyriešenia 3,9 týždňov (rozsah: 0,1 – 136,9⁺). Imunitne podmienená kolitída viedla k trvalému ukončeniu liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom u 2,0 % pacientov

a vyžadovala si vysoké dávky kortikosteroidov (prednizón ≥ 40 mg denne alebo ekvivalent) u 33,9 % pacientov s imunitne podmienenou kolitídou.

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa abnormality pečňových testov vyskytli u 13,2 % pacientov. Incidencia udalostí 3./4. stupňa predstavovala 3,9 %. Medián času do nástupu bol 11 týždňov (rozsah: 2,0 – 144,9). K vyriešeniu došlo u 78,7 % pacientov s mediánom času do vyriešenia 6,1 týždňov (rozsah: 1,0 – 88,1⁺). Imunitne podmienená hepatitída viedla k trvalému ukončeniu liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom u 2,0 % pacientov a vyžadovala si vysoké dávky kortikosteroidov u 38,3 % pacientov s imunitne podmienenou hepatitídou.

Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa nefritída alebo renálna dysfunkcia vyskytla u 4,5 % pacientov. Incidencia udalostí 3./4. stupňa predstavovala 1,4 %. Medián času do nástupu bol 21 týždňov (rozsah: 1,9 – 127,9). K vyriešeniu došlo u 81,3 % pacientov s mediánom času do vyriešenia 8,1 týždňov (rozsah: 0,9 – 91,6⁺). Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia viedli k trvalému ukončeniu liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom u 1,1 % pacientov a vyžadovali si vysoké dávky kortikosteroidov (prednizón ≥ 40 mg denne alebo ekvivalent) u 25,0 % pacientov s imunitne podmienenou nefritídou a renálnou dysfunkciou.

Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa endokrinopatie vyskytli u 26 % pacientov.

Poruchy štítnej žľazy vrátane hypotyreózy alebo hypertyreózy sa vyskytli u 20,8 % pacientov. Nevyskytli sa žiadne prípady poruchy štítnej žľazy 3./4. stupňa. Nedostatočnosť nadobličiek (vrátane akútnej nedostatočnosti nadobličiek) sa vyskytla u 4,8 % pacientov. Výskyt udalostí 3./4. stupňa nedostatočnosti nadobličiek sa vyskytol v 1,4 %. Nevyskytli sa žiadne prípady hypopituitarizmu 3./4. stupňa. Hypofyzitída sa vyskytla u 1,1 % pacientov. Výskyt hypofyzitídy 3./4. stupňa predstavoval 0,3 %. Diabetes mellitus (vrátane diabetu mellitus 1. typu) sa vyskytol u 0,3 % pacientov. Diabetes mellitus 3./4. stupňa sa vyskytol u 0,3 %.

Medián času do nástupu týchto endokrinopatií bol 13 týždňa (rozsah: 1,0–73,0). K vyriešeniu došlo u 27,7 % pacientov. Čas do vyriešenia bol v rozsahu od 0,4 do 176,0⁺ týždňov. Imunitne podmienené endokrinopatie viedli k trvalému ukončeniu liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom u 1,1 % pacientov a vyžadovali si vysoké dávky kortikosteroidov (prednizón ≥ 40 mg denne alebo ekvivalent) u 7,4 % pacientov s imunitne podmienenými endokrinopatiami.

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa vyrážka vrátane pruritu a vitiliga vyskytla u 45,1 % pacientov. Incidencia udalostí 3./4. stupňa predstavovala 1,4 %. Medián času do nástupu bol 8 týždňov (rozsah: 0,1 – 116,4). K vyriešeniu došlo u 47,5 % pacientov. Čas do vyriešenia bol v rozsahu od 0,1 do 166,9⁺ týždňov. Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie viedli k trvalému ukončeniu liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom u 0,3 % pacientov a vyžadovali si vysoké dávky kortikosteroidov (prednizón ≥ 40 mg denne alebo ekvivalent) u 3,8 % pacientov s imunitne podmienenými kožnými nežiaducimi reakciami.

Imunitne podmienená myokarditída

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa myokarditída vyskytla u 1,4 % pacientov. Incidencia udalostí 3./4. stupňa predstavovala 0,6 %. Medián času do nástupu bol 4,14 týždňa (rozsah: 2,1 – 6,3). K vyriešeniu došlo u 100 % pacientov s mediánom času do vyriešenia v dĺžke 3 týždňov (1,9 – 14,0). Myokarditída viedla k trvalému ukončeniu liečby nivolumabom v kombinácii s relatlimabom u 1,4 % pacientov a vyžadovala si vysoké dávky kortikosteroidov (prednizón ≥ 40 mg denne alebo ekvivalent) u 100 % pacientov s myokarditídou.

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom sa reakcie z precitlivenosti/reakcie na infúziu vyskytli u 6,8 % pacientov. Všetky udalosti boli 1./2. stupňa.

Laboratorne abnormality

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s relatlimabom bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu z východiskovej hodnoty k laboratornej abnormalite 3. alebo 4. stupňa, nasledovný: 3,6 % z dôvodu anémie, 5,2 % z dôvodu lymfopénie, 0,3 % z dôvodu neutropénie, 0,6 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 2,9 % z dôvodu zvýšenia AST, 3,5 % z dôvodu zvýšenia ALT, 0,3 % z dôvodu zvýšenia celkového bilirubínu, 0,9 % z dôvodu zvýšenia kreatinínu, 1,5 % z dôvodu hyponatriémie, 1,8 % z dôvodu hyperkaliémie, 0,3 % z dôvodu hypokaliémie, 0,9 % hyperkalcémie, 0,6 % z dôvodu hypokalcémie, 0,9 % z dôvodu hypermagneziémie a 0,6 % z dôvodu hypomagneziémie.

Imunogenita

V štúdií CA224047 bol u pacientov hodnotených na protilátky proti lieku výskyt protilátok proti relatlimabu vyvolaných liečbou 5,6 % (17/301) a výskyt neutralizujúcich protilátok proti relatlimabu v skupine s Opdualagom 0,3 % (1/301). Výskyt protilátok proti nivolumabu vyvolaných liečbou bol 4,0 % (12/299) a neutralizujúcich protilátok proti nivolumabu v skupine s Opdualagom 0,3 % (1/299), čo bolo podobné ako v skupine s nivolumabom: 6,7 % (19/283) a 0,4 % (1/283). Pri vývoji protilátok proti nivolumabu alebo proti relatlimabu sa nezistil žiadny dôkaz zmenenej FK, účinnosti alebo bezpečnostného profilu.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi sa nehlásili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania majú byť pacienti dôkladne sledovaní z dôvodu prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastická, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XY03.

Mechanizmus účinku

Opdualag je kombinovaná fixná dávka (*fixed-dose combination, FDC*) nivolumabu, inhibítora programovanej smrti 1 (anti-PD-1) a relatlimabu, inhibítora lymfocyty aktivujúceho génu 3 (anti-LAG-3).

Väzba ligandov PD-1, PD-L1 a PD-L2, na receptor PD-1 objavený na T bunkách inhibuje proliferáciu T buniek a produkciu cytokínov. Pri niektorých nádoroch dochádza k zvýšeniu aktivácie ligandov PD-1 a prenos signálov prostredníctvom tejto dráhy môže prispieť k inhibícii aktívnej imunitnej kontroly nádorov T bunkami. Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa viaže na receptor PD-1, blokuje interakciu s jeho ligandmi PD-L1 a PD-L2 a znižuje inhibíciu imunitnej odpovede sprostredkovanú dráhou PD-1 vrátane protinádorovej imunitnej odpovede. Na syngénnych modeloch myši viedla blokáda aktivity PD-1 k zníženiu rastu nádoru.

Relatlimab je ľudská monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa viaže na receptor LAG-3, blokuje jeho interakciu s ligandmi vrátane MHC II a znižuje inhibíciu imunitnej odpovede sprostredkovanú dráhou LAG-3. Antagonizmus tejto dráhy podporuje proliferáciu T buniek a sekréciu cytokínov.

Kombinácia nivolumabu (anti-PD-1) a relatlimabu (anti-LAG-3) má za následok zvýšenú aktiváciu T buniek v porovnaní s aktivitou jednej protilátky samostatne. Na syngénnych modeloch myši viedla blokáda LAG-3 k zosilneniu protinádorovej aktivity blokádou PD-1, k inhibícii rastu nádoru a k podpore ústupu nádorového ochorenia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizovaná štúdia fázy 2/3 s nivolumabom v kombinácii s relatlimabom v porovnaní s nivolumabom u pacientov s predtým neliečeným metastatickým alebo neresekovateľným melanómom (CA224047)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v kombinácii s relatlimabom pri liečbe pacientov s predtým neliečeným metastatickým alebo neresekovateľným melanómom sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií fázy 2/3 (CA224047). Štúdia zahŕňala pacientov so skóre výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1 a histologicky potvrdeným melanómom v štádiu III (neresekovateľný) alebo v štádiu IV podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) verzia 8. Pacientom bola povolená predchádzajúca adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba melanómu (liečba anti-PD-1, anti-CTLA-4 alebo BRAF-MEK bola povolená, ak medzi poslednou dávkou liečby a dátumom recidívy uplynulo minimálne 6 mesiacov, liečba interferónom bola povolená, ak bola posledná dávka podaná minimálne 6 týždňov pred randomizáciou). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, myokarditídou v anamnéze, so zvýšenými hladinami troponínu > 2-násobok ULN alebo so skóre výkonnostného stavu ECOG ≥ 2 , zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú liečbu stredne vysokými alebo vysokými dávkami kortikosteroidov alebo imunosupresívnych liekov, uveálnym melanómom a aktívnymi alebo neliečenými metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami (pozri časť 4.4).

Celkovo bolo randomizovaných 714 pacientov, ktorí dostávali buď nivolumab v kombinácii s relatlimabom (n = 355) alebo nivolumab (n = 359). Pacienti v skupine s kombináciou dostávali 480 mg nivolumabu/160 mg relatlimabu počas 60 minút každé 4 týždne. Pacienti v skupine s nivolumabom dostávali 480 mg nivolumabu každé 4 týždne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu PD-L1 v nádore (≥ 1 % oproti < 1) pomocou testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx a expresie LAG-3 (≥ 1 % oproti < 1) stanovenou pomocou analyticky validovanej metódy LAG-3 IHC, stavu mutácie BRAF V600 a štádia M podľa systému určovania štádií (M0/M1any[0] oproti M1any[1]) v zmysle AJCC verzia 8. . Pacienti sa liečili až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Hodnotenia nádoru pomocou kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*), verzia 1.1, sa vykonali 12 týždňov po randomizácii a následne každých 8 týždňov až do 52 týždňov a potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia alebo prerušenia liečby, podľa toho, čo nastalo neskôr. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola miera prežívania bez progresie stanovená pomocou zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (*Blinded Independent Central Review, BICR*). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli celkové prežívanie (*Overall survival, OS*) a celková miera odpovede (*Overall response rate, ORR*) podľa BICR. Hierarchické poradie štatistického testovania bolo PFS, po ktorom nasledovalo OS a potom ORR. Primárne a sekundárne koncové ukazovatele sa hodnotili v populácii so zámerom liečiť (*intention to treat, ITT*). ORR sa formálne nijako netestovala, pretože formálne porovnanie OS nebolo štatisticky významné.

Východiskové charakteristiky medzi dvoma skupinami v populácii ITT boli vyvážené. Medián veku bol 63 rokov (rozsah: 20 – 94) so 47 % vo veku ≥ 65 rokov a 19 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (97 %) a muži (58 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (67 %) alebo 1 (33 %). Väčšina pacientov mala ochorenie v štádiu IV podľa AJCC (92 %). 38,9 % malo M1c, 2,4 % malo ochorenie M1d, 8,7 % malo predchádzajúce systémové terapie, 36 % malo východiskovú hladinu LDH vyššiu ako ULN pri vstupe do štúdie. Tridsaťdeväť percent pacientov malo melanóm s mutáciou pozitívnou na BRAF, 75 % malo LAG-3 ≥ 1 % a 41 % pacientov malo expresiu PD-L1 na membráne nádorových buniek ≥ 1 %. U pacientov s merateľnou expresiou

PD-L1 v nádore bolo rozdelenie pacientov do dvoch liečených skupín vyvážené. Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia u pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % boli vo všeobecnosti medzi liečenými skupinami vyvážené.

Pri primárnej analýze v populácii ITT s mediánom následného sledovania 13,21 mesiaca (rozsah: 0 – 33,1 mesiaca) sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie PFS s mediánom PFS 10,12 mesiaca v skupine s nivolumabom v kombinácii s relatlimabom v porovnaní s PFS 4,63 mesiaca v skupine s nivolumabom (HR = 0,75; 95 % CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). V čase vopred špecifikovanej konečnej analýzy OS v populácii ITT s mediánom následného sledovania 19,3 mesiaca nebolo OS štatisticky významné (HR = 0,80; 95 % CI: 0,64, 1,01).

Analýza vopred špecifikovaných podskupín podľa expresie PD-L1 < 1%

Kľúčové výsledky účinnosti pre podskupiny pacientov s expresiou PD L1 < 1 % v nádore z prieskumnej analýzy s mediánom následného sledovania 17,78 mesiaca (rozsah: 0,26 – 40,64 mesiaca) sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách < 1 % (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Prežívanie bez progresie		
Pomer rizika (95 % CI) ^a		0,68 (0,53; 0,86)
Medián v mesiacoch (95 % CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Miera (95 % CI) v 12 mesiacoch	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Celkové prežívanie^b		
Pomer rizika (95 % CI) ^a		0,78 (0,59; 1,04)
Medián v mesiacoch (95 % CI)	NR (27,4; NR)	27,0 (17,1; NR)
Miera (95 % CI) v 12 mesiacoch	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Miera (95 % CI) v 24 mesiacoch	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Celková miera odpovede (%)		
(95 % CI)	36,4 (29,8 (43,3)	24,1 (18,5 (30,4)
Miera kompletnej odpovede (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Miera čiastočnej odpovede (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Miera stabilného ochorenia (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Pomer rizika na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

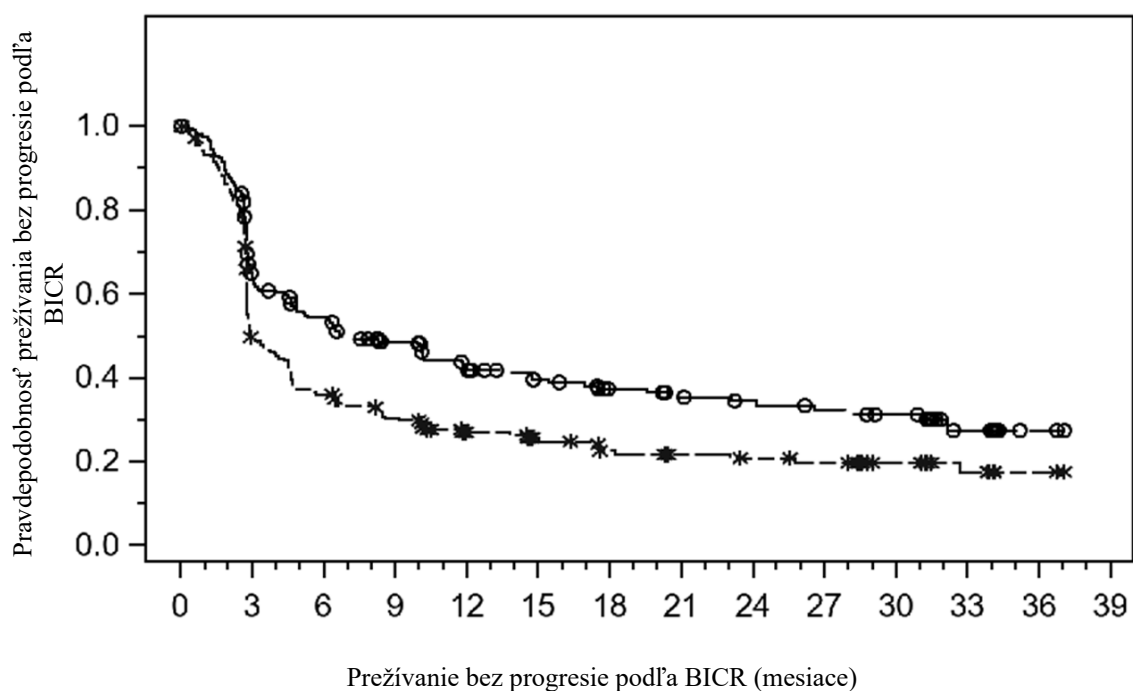
^b Výsledky OS ešte nie sú aktuálne.

Medián predĺženia následného sledovania: 17,78 mesiaca.

NR = nedosiahnuté.

Kaplanove-Meierove krivky PFS a OS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách < 1 % sú uvedené na obrázkoch 1 a 2, v uvedenom poradí.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách < 1 % (CA224047)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab/relatlimab

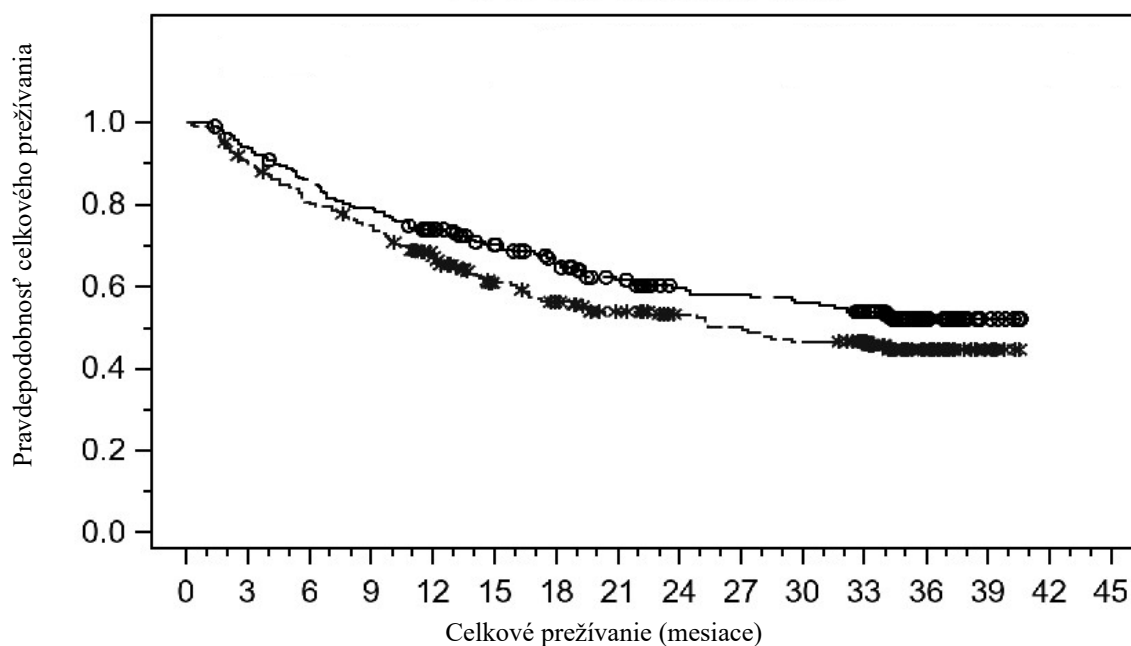
209 122 99 80 65 53 44 36 33 30 27 9 2 0

Nivolumab

212 98 71 57 41 34 27 24 22 20 14 8 2 0

- Nivolumab/relatlimab (udalosti: 124/209), medián (95 % CI): 6,67 mesiacov (4,67; 11,99)
- *--- Nivolumab (udalosti: 155/212), medián (95 % CI): 2,96 mesiacov (2,79; 4,50)

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách < 1 % (CA224047)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab/relatlimab

209 195 177 164 147 128 114 98 85 83 80 68 29 6 0

Nivolumab

212 189 168 155 132 106 94 82 72 68 63 56 27 6 0

—○— Nivolumab/relatlimab (udalosti: 89/209), medián (95 % CI): N.A. (27,43; N.A.)

---*--- Nivolumab (udalosti: 104/212), medián (95 % CI): 27,04 mesiaca (17,12; N.A.)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) relatlimabu po podaní nivolumabu v kombinácii s relatlimabom bola charakterizovaná u pacientov s rôznymi druhmi rakoviny, ktorí dostávali relatlimab v dávke 20 až 800 mg každé 2 týždne a 160 až 1 440 mg každé 4 týždne, buď ako monoterapiu, alebo v kombinácii s nivolumabom v dávke 80 alebo 240 mg každé 2 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne.

Rovnovážne koncentrácie relatlimabu sa dosiahli do 16 týždňov pri režime každé 4 týždne a systémová kumulácia bola 1,9-násobná. Priemerná koncentrácia (C_{avg}) relatlimabu po prvej dávke sa zvýšila úmerne k dávke pri dávkach ≥ 160 mg každé 4 týždne.

Tabuľka 4: Geometrický priemer (CV%) expozícií nivolumabu a relatlimabu v rovnovážnom stave po 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu v kombinovanej fixnej dávke každé 4 týždne

	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/ml}$)
Relatlimab	62,2 (30,1)	15,3 (64,3)	28,8 (44,8)
Nivolumab	187 (32,9)	59,7 (58,6)	94,4 (43,3)

Na základe analýz populačnej PK sa predpokladalo, že trvanie infúzie nivolumabu a relatlimabu vo forme kombinovanej fixnej dávky (FDC) v trvaní 30 minút a 60 minút spôsobí podobné (< 1 % rozdielne) expozície nivolumabu a relatlimabu.

V štúdií CA224047 bol geometrický priemer C_{min} nivolumabu v rovnovážnom stave v skupine s nivolumabom v kombinácii s relatlimabom, podobný ako v skupine s nivolumabom s pomerom geometrického priemeru 0,931 (95 % CI: 0,855 – 1,013).

Distribúcia

Geometrický priemer (CV%) distribučného objemu nivolumabu v rovnovážnom stave je 6,65 l (19,2 %) a relatlimabu je 6,65 l (19,8 %).

Biotransformácia

Nivolumab a relatlimab sú terapeutické mAb IgG4, u ktorých sa predpokladá, že sa budú katabolizovať na malé peptidy, aminokyseliny a malé sacharidy v lyzozómoch alebo endocytózou sprostredkovanou receptormi.

Eliminácia

Klírens nivolumabu je o 21,1 % nižší [geometrický priemer (CV%), 7,57 ml/h (40,1 %)] v rovnovážnom stave ako po prvej dávke [9,59 ml/h (40,3 %)] a terminálny polčas ($t_{1/2}$) je 26,5 dňa (36,4 %).

Klírens relatlimabu je o 9,7 % nižší [geometrický priemer (CV%), 5,48 ml/h (41,3 %)] v rovnovážnom stave ako po prvej dávke [6,06 ml/h (38,9 %)]. Po podaní 160 mg relatlimabu a 480 mg nivolumabu každé 4 týždne je geometrický priemer (CV%) efektívneho polčasu ($t_{1/2}$) relatlimabu 26,2 dňa (37 %).

Špeciálne populácie

Populačná PK analýza naznačila, že nasledovné faktory nemali žiadny klinicky významný vplyv na klírens nivolumabu a relatlimabu: vek (rozsah: 17 až 92 rokov), pohlavie, [muži (1 056) a ženy (657)] alebo rasa [kaukazská (1 655), afroamerická (167) a ázijská (41)]. Telesná hmotnosť (rozsah: 37 až 170 kg) bola významnou kovariantou na farmakokinetiku nivolumabu a relatlimabu, no na základe analýzy reakcie na expozíciu neexistuje žiadny klinicky významný vplyv.

Pediatrická populácia

Obmedzené údaje naznačujú, že klírens nivolumabu a distribučný objem u dospievajúcich osôb so solídnymi nádormi boli o 36 % a 16 %, v uvedenom poradí, nižšie ako u dospelých referenčných pacientov. Nie je známe, či to isté platí pre pacientov s melanómom a či sú tiež klírens a distribučný objem relatlimabu nižšie u dospievajúcich ako u dospelých. Na základe simulácií populačnej PK sa však pri rovnakej odporúčanej dávke u dospievajúcich s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg predpokladá, že expozícia nivolumabu a relatlimabu bude mať za následok podobnú bezpečnosť a účinnosť ako u dospelých s rovnakou telesnou hmotnosťou.

Porucha funkcie obličiek

V analýze populačnej PK sa hodnotil vplyv poruchy funkcie obličiek na klírens nivolumabu a relatlimabu u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Medzi pacientmi s poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense nivolumabu alebo relatlimabu.

Porucha funkcie pečene

V analýze populačnej PK sa hodnotil účinok poruchy funkcie pečene na klírens nivolumabu a relatlimabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín [*total bilirubin*, TB] nižší alebo rovný hornej hranici normy [ULN] a AST vyššia ako ULN alebo TBC vyšší 1 až 1,5-násobok ULN a akákoľvek AST) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (TB vyšší ako 1,5 až 3-násobok ULN a akákoľvek AST) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Medzi pacientmi s poruchou funkcie pečene a pacientmi s normálnou funkciou pečene sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense nivolumabu alebo relatlimabu.

Imunogenita

Pozorovaná nízka miera výskytu protilátky proti nivolumabu a protilátky proti relatlimabu vzniknutej pri liečbe nemala žiadne účinky na PK nivolumabu a relatlimabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nivolumab v kombinácii s relatlimabom

Nevkonali sa žiadne štúdie na zvieratách s nivolumabom v kombinácii s relatlimabom na vyhodnotenie potenciálnej karcinogenity, genotoxicity alebo reprodukčnej a vývojovej toxicity.

V štúdií na opiciach, ktorým sa 1 mesiac podával nivolumab a relatlimab, sa pozoroval zápal v centrálnom nervovom systéme (plexus choroideus, vaskulatúra, meningy, miecha) a v reprodukčnom systéme (epididymis, semenné vajíčky a semenníky). Hoci neboli stanovené hranice bezpečnosti pre tieto účinky v prípade kombinovanej liečby, vyskytli sa pri dávkach, pri ktorých sa predpokladá výrazne vyššia úroveň expozície (13-násobok pre nivolumab a 97-násobok pre relatlimab) v porovnaní s úrovňami dosiahnutými u pacientov.

Relatlimab

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku relatlimabu na graviditu a reprodukciu zvierat. V štúdií embryofetálnej toxicity na myšiach s použitím myších protilátok proti LAG3 sa nepozorovali žiadne účinky na matku alebo vývoj. Účinky relatlimabu na prenatalný a postnatalný vývoj sa nehodnotili. Na základe mechanizmu účinku však môže mať blokáda LAG-3 relatlimabom na graviditu podobný negatívny účinok ako nivolumab. Žiadne štúdie fertility s relatlimabom sa nevykonali.

Nivolumab

Blokáda dráhy PD-1/PD-L1 preukázala na modeloch gravidných myší narušenú znášateľnosť plodov a zvýšenú stratu plodov. Účinky nivolumabu na prenatalný a postnatalný vývoj sa hodnotili na opiciach, ktoré dostali nivolumab dvakrát týždenne od nástupu organogenézy v prvom trimestri do pôrodu, pri hladinách expozície buď 8 alebo 35-násobne vyššej než sú hladiny pozorované pri klinickej dávke 3 mg/kg nivolumabu (na základe AUC). Na začiatku tretieho trimestra bol nárast straty plodov a zvýšená neonatálna mortalita závislé od dávky.

Zvyšná časť potomstva samíc liečených nivolumabom prežila do plánovaného ukončenia bez klinických prejavov spojených s liečbou, zmien v normálnom vývoji, účinkov na hmotnosť orgánov alebo makro a mikroskopických patologických zmien. Výsledky indexov rastu, rovnako ako aj teratogénne, neurobehaviorálne, imunologické a klinické patologické parametre počas 6-mesačného postnatalného obdobia boli porovnateľné s kontrolnou skupinou. Na základe ich mechanizmu účinku však môže expozícia plodu nivolumabu a podobne aj relatlimabu zvýšiť riziko vzniku imunitne podmienených porúch alebo zmeny normálnej imunitnej odpovede a imunitne podmienené poruchy sa hlásili u myší s knockoutovaným PD-1 a PD-1/LAG-3. Štúdie fertility sa s nivolumabom nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
histidínium-chlorid, monohydrátsacharóza
kyselina pentetová (kyselina dietyltriampinpentaoctová)
polysorbát 80 (E433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Chýbajú štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. Opduag sa nesmie podávať súbežne infúziou v tej istej intravenózne hadičke s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka

3 roky

Po príprave infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní od času prípravy bola preukázaná nasledovne (časy zahŕňajú obdobie podávania):

Príprava infúzie	Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní	
	Uchovávanie pri teplote 2 °C až 8 °C chránené pred svetlom	Uchovávanie pri izbovej teplote (≤ 25 °C) a izbovom svetle
Nezriedená alebo zriedená 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného	30 dní	24 hodín (z celkového 30 dňového uchovávania)
Zriedená 50 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy	7 dní	24 hodín (z celkového 7 dňového uchovávania)

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok bez ohľadu na zriedenie použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nesmú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak príprava neprebela v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach (pozri časť 6.6).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Zatvorené injekčné liekovky sa môžu uchovávať pri kontrolovanej izbovej teplote (do 25 °C) až do 72 hodín.

Podmienky na uchovávanie po príprave infúzie, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie s jednou 25 ml injekčnou liekovkou (sklo typu I), so zátkou (potiahnutá butylová guma) a žltým vyklápacím hliníkovým uzáverom. Každá injekčná liekovka je naplnená 21,3 ml roztoku, ktorý obsahuje 1,3 ml náplne navyše.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opdualag sa dodáva ako jednodávková injekčná liekovka a neobsahuje žiadne konzervačné látky. Prípravu musí vykonať vyškolený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä s ohľadom na aseptický postup.

Opdualag sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- bez zriedenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky; alebo
- po zriedení podľa nasledovných pokynov:
 - konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 3 mg/ml nivolumabu a 1 mg/ml relatlimabu do 12 mg/ml nivolumabu a 4 mg/ml relatlimabu
 - celkový objem infúzie nesmie presiahnuť 160 ml. U pacientov vážiacich menej ako 40 kg nesmie celkový objem infúzie presiahnuť 4 ml na kilogram telesnej hmotnosti pacienta.

Koncentrát Opdualag sa môže riediť buď s:

- 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného, alebo
- 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Príprava infúzneho roztoku

- Skontrolujte koncentrát Opdualagu na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Opdualag je číry až opalescencný, bezfarebný až slabo žltý roztok. Injekčnú liekovku zlikvidujte, ak je roztok zakalený, zafarbený alebo obsahuje cudzie častice.
- Odoberte požadovaný objem koncentráту Opdualagu pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky a preneste koncentrát do sterilnej intravenózne nádoby (etylvinylacetát (EVA), polyvinylchlorid [PVC] alebo polyolefín).
- Ak je to aplikovateľné, nariďte roztok Opdualagu potrebným objemom 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy (50 mg/ml). Na jednoduchú prípravu možno koncentrát preniesť priamo aj do predplneného vaku s obsahom vhodného objemu injekčného roztoku 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy.
- Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky. Nepretrepávajte.

Podávanie

Infúzny roztok Opdualagu sa nesmie podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Infúzny roztok Opdualagu podávajte intravenózne počas obdobia 30 minút.

Odporúča sa použiť infúznú súpravu a in-line alebo prídavný filter, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou väzbou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok Opdualagu je kompatibilný s EVA, PVC a polyolefinovými obalmi, PVC infúznymi súpravami a in-line filtrami s polyétersulfónovými (PES), nylonovými a polyvinylidénfluoridovými (PVDF) membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm.

Nepodávajte súbežne iné lieky cez tú istú infúznú súpravu.

Po podaní dávky Opdualagu prepláchnite infúznú hadičku 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Likvidácia

Nespotrebované množstvo infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1679/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
USA

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je povinný zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Opdualag uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať Opdualag, prístup ku karte pacienta alebo im bola poskytnutá.

Karta pacienta má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:

- Že liečba Opdualagom môže zvýšiť riziko nasledovných ochorení:
 - Imunitne podmienená pneumonitída
 - Imunitne podmienená kolitída
 - Imunitne podmienená hepatitída
 - Imunitne podmienené endokrinopatie
 - Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek
 - Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie
 - Imunitne podmienená myokarditída
 - Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie
- Prejavy alebo symptómy bezpečnostného problému a ak sa spozoruje upozorniť zdravotníckeho pracovníka
- Kontaktné údaje lekára, ktorý Opdualag predpísal

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je pred uvedením Opdualagu v každom členskom štáte povinný dohodnúť sa na formáte a obsahu vyššie uvedeného vzdelávacieho materiálu s príslušným vnútroštátnym orgánom.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Opdualag 240 mg/80 mg infúzny koncentrát
nivolumab/relatlimab

2. LIEČIVÁ

Každý ml koncentrátu obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu.
Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 240 mg nivolumabu a 80 mg relatlimabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, sacharóza, kyselina pentetová,
polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublín 15, D15 T867
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1679/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Opdualag 240 mg/80 mg sterilný koncentrát
nivolumab/relatlimab

2. LIEČIVÁ

Každý ml koncentráту obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu.
Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 240 mg nivolumabu a 80 mg relatlimabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, sacharóza, kyselina pentetová,
polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
20 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublín 15, D15 T867
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1679/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Opdualag 240 mg/80 mg infúzny koncentrát nivolumab/relatlimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste vždy nosili kartu pacienta so sebou.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Opdualag a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Opdualag
3. Ako používať Opdualag
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Opdualag
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Opdualag a na čo sa používa

Opdualag je liek na rakovinu, ktorý sa používa na liečbu pokročilého melanómu (druh rakoviny kože, ktorý sa dokáže rozšíriť do iných častí tela). Môže sa používať u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Opdualag obsahuje dve liečivá: nivolumab a relatlimab. Obe liečivá sú monoklonálne protilátky, bielkoviny navrhnuté tak, aby rozpoznali špecifickú cieľovú látku v tele a naviazali sa na ňu. Nivolumab sa viaže na cieľovú bielkovinu nazývanú PD-1. Relatlimab sa viaže na cieľovú bielkovinu nazývanú LAG-3.

PD-1 a LAG-3 môžu pozastaviť aktivitu T buniek (typ bielych krviniek, ktoré tvoria súčasť imunitného systému, prirodzenú obranu tela). Tým, že sa nivolumab a relatlimab naviažu na tieto dve bielkoviny, zablokujú ich činnosť a zabraňujú im pozastaviť aktivitu T buniek. Pomáhajú tak zvýšiť aktivitu T buniek proti nádorovým bunkám melanómu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Opdualag

Opdualag vám nemajú podať

- ak ste alergický na nivolumab, relatlimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete používať Opdualag, obráťte sa na svojho lekára, pretože Opdualag môže spôsobiť:

- Problémy s pľúcami, ako sú ťažkosti s dýchaním alebo kašeľ. Môžu byť prejavmi zápalu pľúc (pneumonitídy alebo intersticiálneho ochorenia pľúc).

- Hnačku (vodová, riedka alebo mäkká stolica) alebo zápal čriev (kolitída) s príznakmi, ako je bolesť brucha a hlien alebo krv v stolici.
- Zápal pečene (hepatitídu). Prejavy a príznaky hepatitídy môžu zahŕňať abnormálne testy funkcie pečene, zožltnutie očí alebo kože (žltáčku), bolesť v oblasti brucha na pravej strane alebo únavu.
- Zápal obličiek alebo problémy s vašimi obličkami. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať abnormálne testy funkcie obličiek alebo znížené množstvo moču.
- Problémy so žľazami tvoriacimi hormóny (zahŕňajú podmozgovú žľazu, štítnu žľazu, nadobličky), ktoré môžu ovplyvniť prácu týchto žliaz. Prejavy a príznaky, že tieto žľazy nepracujú správne, môžu zahŕňať únavu (extrémnu vyčerpanosť), zmenu telesnej hmotnosti alebo bolesť hlavy a poruchy zraku.
- Cukrovku vrátane závažného, niekedy život ohrozujúceho problému spôsobeného kyselinou v krvi produkovanou cukrovkou (diabetická ketoacidóza). Príznaky môžu zahŕňať pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, potrebu častejšieho močenia, úbytok telesnej hmotnosti, pocit únavy alebo ťažkosti s jasným myslením, sladký zápach dychu alebo po ovocí, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu, pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť, bolesť žalúdka a hlboké alebo rýchle dýchanie.
- Zápal kože, ktorý môže viesť k závažnej kožnej reakcii (známa ako toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm). Prejavy a príznaky závažnej kožnej reakcie môžu zahŕňať vyrážku, svrbenie a odlupovanie kože (môže mať smrteľné následky).
- Zápal srdcového svalu (myokarditída). Prejavy a príznaky môžu zahŕňať bolesť na hrudi, nepravidelný a/alebo rýchly tep srdca, únavu, opuchy členkov alebo dýchavičnosť.
- Hemofagocytujúca lymfocytóza. Zriedkavé ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo buniek, nazývaných histiocyty a lymfocyty, ktoré bojujú proti bežnej infekcii. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, opuch lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, častejšiu tvorbu krvných podliatin, abnormality obličiek a srdcové problémy.
- Odmietnutie (rejekcia) transplantovaného solídneho orgánu.
- Reakcia štepu proti hostiteľovi po transplantácii kmeňových buniek (kedy transplantované bunky od darcu napádajú vaše vlastné bunky). Ak ste dostali jednu z týchto transplantácií, váš lekár musí zvážiť, či sa môžete liečiť Opdualagom. Reakcia štepu proti hostiteľovi môže byť závažná a môže spôsobiť smrť.
- Reakcie na infúziu, ktoré môžu zahŕňať dýchavičnosť, svrbenie alebo vyrážku, závrat alebo horúčku.

Ak máte niektorý z týchto prejavov alebo príznakov alebo ak sa zhoršia, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi. Nepokúšajte sa sami liečiť vaše príznaky inými liekmi. Lekár vám môže

- podať ďalšie lieky na zabránenie komplikáciám a zmiernenie vašich príznakov,
- vynechať podanie vašej nasledujúcej dávky Opdualagu,
- alebo úplne ukončiť liečbu Opdualagom.

Prosím, uvedomte si, že tieto prejavy a príznaky sú niekedy oneskorené a môžu sa vyvinúť týždeň alebo mesiace po vašej poslednej dávke. Lekár vám pred liečbou skontroluje celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť aj krvné testy.

Predtým ako vám podajú Opdualag poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak:

- máte aktívne autoimunitné ochorenie (stav, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky),
- máte melanóm oka,
- vám povedali, že sa vám rakovina rozšírila do mozgu,
- ste užívali lieky na potlačenie imunitného systému.

Deti a dospelí

Opdualag sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov.

Iné lieky a Opdualag

Predtým ako vám podajú Opdualag, povedzte svojmu lekárovi o tom, že užívate nejaké lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, ako sú kortikosteroidy, pretože tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok

Opdualagu. Ak sa však už liečite Opdualagom, lekár vám môže podať kortikosteroidy na zmiernenie prípadných možných vedľajších účinkov, ktoré môžete mať počas liečby.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či plánujete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Počas liečby neužívajte žiadne ďalšie lieky bez toho, aby ste sa o tom najskôr poradili so svojim lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, Opdualag nepoužívajte, pokiaľ vám to lekár výslovne nepovie. Účinky Opdualagu u tehotných žien nie sú známe, ale je možné, že liečivá, nivolumab a relatlimab, môžu poškodiť nenarodené dieťa.

- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby Opdualagom a aspoň 5 mesiacov po poslednej dávke Opdualagu používať účinnú antikoncepciu.
- Ak počas liečby Opdualagom otehotníte, povedzte to svojmu lekárovi.

Nie je známe, či Opdualag môže prejsť do materského mlieka a ovplyvniť tak dojčené dieťa. Pred dojčením sa porozprávajte so svojim lekárom o prínosoch a rizikách počas liečby alebo po liečbe Opdualagom

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Opdualag má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; no i napriek tomu buďte pri vykonávaní týchto činností opatrný, pokiaľ si nie ste istý, že na vás Opdualag nepôsobí nepriaznivo.

Karta pacienta

Kľúčové informácie z tejto písomnej informácie pre používateľa nájdete aj na karte pacienta, ktorú vám dá váš lekár. Je dôležité, aby ste túto kartu pacienta nosili vždy so sebou a ukázali ju vášmu partnerovi alebo opatrovateľom.

3. Ako používať Opdualag

Aké množstvo Opdualagu sa podáva

Odporúčaná dávka vo forme infúzie u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu každé 4 týždne. Táto dávka je stanovená pre dospelievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg.

V závislosti od vašej dávky sa vhodné množstvo Opdualagu môže pred použitím zriediť 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy. Opdualag sa môže použiť aj nezriedený.

Ako sa Opdualag podáva

Liečbu Opdualagom dostanete v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

Opdualag vám budú podávať vo forme infúzie (po kvapkách) do žily každé 4 týždne. Podanie každej infúzie trvá približne 30 minút.

Lekár bude pokračovať v liečbe Opdualagom dovtedy, kým z neho budete mať prínos alebo kým nebudú vedľajšie účinky príliš závažné.

Ak vynecháte dávku Opdualagu

Je veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky dohodnuté návštevy, na ktorých vám bude Opdualag podaný. Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, opýtajte sa svojho lekára na termín podania vašej nasledujúcej dávky.

Ak prestanete používať Opdualag

Ukončením vašej liečby sa môže ukončiť účinok lieku. Liečbu Opdualagom neukončíte, pokiaľ to neprekonzultujete so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Lekár ich s vami prekonzultuje a vysvetlí vám riziká a prínosy vašej liečby.

Dávajte si pozor na závažné príznaky zápalu (opísané v časti 2 „Upozornenia a opatrenia“). Opdualag pôsobí na váš imunitný systém a môže spôsobiť zápal v častiach vášho tela. Zápal vám môže spôsobiť závažné poškodenie tela a niektoré zápalové stavy môžu byť život ohrozujúce a môžu si vyžadovať liečbu alebo ukončenie liečby Opdualagom.

Pri používaní Opdualagu sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- infekcia močových ciest (časti tela, v ktorých sa zhromažďuje a pomocou ktorých sa vylučuje moč),
- znížený počet červených krviniek (prenášajú kyslík) a bielych krviniek (lymfocyty, neutrofil, leukocyty, ktoré sú dôležité v boji proti infekcii),
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (čo môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti),
- znížená chuť do jedla,
- bolesť hlavy,
- namáhavé dýchanie, kašeľ,
- hnačka (vodová, riedka alebo mäkká stolica), vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha,
- kožná vyrážka (niekedy s pľuzgiermi), zmena farby kože v škvrnách (vitiligo), svrbenie,
- bolesť svalov, kostí a kĺbov,
- pocit únavy alebo slabosti, horúčka.

Zmeny vo výsledkoch vyšetrení vykonaných lekárom môžu vykazovať:

- abnormálnu funkciu pečene (zvýšené množstvá pečeňových enzýmov alkalickéj fosfatázy, aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy v krvi),
- abnormálnu funkciu obličiek (zvýšené množstvá kreatinínu v krvi),
- pokles sodíka a horčíka, a pokles alebo zvýšenie vápnika a draslíka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- infekcie horných dýchacích ciest (nos a horné dýchacie cesty),
- znížený počet krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážať krv), zvýšenie počtu niektorých bielych krviniek,
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami (žľazy umiestnené nad obličkami), zápal hypofýzy umiestnenej v spodnej časti mozgu, hyperaktívna štítna žľaza, zápal štítnej žľazy,
- cukrovka, nízke hladiny cukru v krvi; strata telesnej hmotnosti, vysoké hladiny kyseliny močovej ako odpadového produktu v krvi, znížené hladiny bielkoviny albumín v krvi, dehydratácia (znížený objem tekutín v tele),
- stav zmätenosti,
- zápal nervov (spôsobujúci znečulivenie, oslabenie, rezavú alebo pálivú bolesť rúk a nôh), závrat, zmeny vo vnímaní chuti,
- zápal oka (ktorý spôsobuje bolesť a sčervenenie, problémy so zrakom alebo rozmazané videnie), problémy so zrakom, suché oči, nadmerná tvorba slz,
- zápal srdcového svalu,
- zápal žily, ktorý môže spôsobiť sčervenenie, citlivosť a opuch,
- zápal pľúc (pneumonitída), charakterizovaný kašľom a ťažkým dýchaním; nazálna kongescia (upchatý nos),

- zápal čriev (kolitída), zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), zápal žalúdka (gastritída), ťažkosti s prehĺtaním, vredy a opary v ústach, suché ústa,
- zápal pečene (hepatitída),
- nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia), izolovaná oblasť zvýšenia kože, ktorá je červená a svrbí (lichenoidná keratóza), citlivosť na svetlo, suchá koža,
- bolestivé kĺby (artritída), svalové kŕče, svalová slabosť,
- zlyhanie obličiek (zmeny v množstve alebo sfarbení moču, krv v moči, opuchnuté členky, strata chuti do jedla), vysoké hladiny bielkovín v moči,
- opuch (edém), príznaky podobné chrípke, zimnica,
- reakcie súvisiace s podávaním lieku.

Zmeny vo výsledkoch vyšetrení vykonaných lekárom môžu vykazovať:

- abnormálnu funkciu pečene (vyššie hladiny odpadového produktu bilirubínu v krvi, vyššie hladiny pečeneového enzýmu gamaglutamyltransferázy v krvi),
- zvýšenie sodíka a horčíka,
- zvýšenú hladinu troponínu (bielkovina uvoľňovaná do krvi pri poškodení srdca),
- zvýšenú hladinu enzýmu, ktorý rozkladá cukor (glukózu) (laktátdehydrogenáza), enzýmu, ktorý rozkladá tuky (lipáza), enzýmu, ktorý rozkladá škrob (amyláza).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zápal a infekcia vo vlasových folikuloch,
- porucha, pri ktorej sa červené krvinky zničia rýchlejšie, ako sa stihnú vytvoriť (hemolytická anémia),
- nedostatočná funkcia podmozgovej žľazy uloženej v lebečnej spodine; nedostatočná funkcia žliaz tvoriacich pohlavné hormóny,
- zápal mozgu, ktorý môže zahŕňať zmätenosť, horúčku, problémy s pamäťou alebo záchvaty (encefalitída), prechodný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, oslabenie a paralýzu (ochrnutie) končatín (Guillainov-Barrého syndróm), zápal očného nervu, ktorý môže spôsobiť úplnú alebo čiastočnú stratu zraku,
- zápalové ochorenie postihujúce oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu (Vogtovo-Koyanagiho-Haradovo ochorenie), červené oči,
- nahromadenie tekutiny okolo srdca,
- astma,
- zápal pažeráka (priechod medzi hrdlom a žalúdkom),
- zápal žlčovéhoodu,
- kožné vyrážky a pľuzgieri na nohách, rukách a bruchu (pemfigoid), ochorenie kože so zhrubnutými škvrnami červenej kože, často so striebřistými šupinami (psoriáza), žihľavka (svrbiaca, vystupujúca vyrážka),
- zápal svalov spôsobujúci slabosť, opuch a bolesť, ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy, ktoré zvlhčujú telo, ako sú slzné a slinné (Sjogrenov syndróm), zápal svalov spôsobujúci bolesť alebo stuhnutosť, zápal kĺbov (bolestivé ochorenie kĺbov), ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda vlastné tkanivá, čo spôsobuje rozsiahly zápal a poškodenie tkaniva v postihnutých orgánoch, ako sú kĺby, koža, mozog, pľúca, obličky a krvné cievy (systémový lupus erythematosus),
- zápal obličiek,
- neprítomnosť spermií v semene.

Zmeny vo výsledkoch vyšetrení vykonaných lekárom môžu vykazovať:

- zvýšená hladina c-reaktívneho proteínu,
- zvýšenú rýchlosť sedimentácie červených krviniek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Opdualag

Opdualag vám podajú v nemocnici alebo na klinike a za jeho uchovávanie budú zodpovedať zdravotnícki pracovníci.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Zatvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať pri kontrolovanej izbovej teplote (do 25 °C) až do 72 hodín.

Nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Opdualag obsahuje

- Liečivá sú nivolumab a relatlimab.
Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu.
Jedna 20 ml injekčná liekovka koncentráту obsahuje 240 mg nivolumabu a 80 mg relatlimabu.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, sacharóza, kyselina pentetová, polysorbát 80 (E433) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Opdualag a obsah balenia

Infúzny koncentrát Opdualagu (sterilný koncentrát) je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý v podstate neobsahuje žiadne častice.

Dostupný je v škatuľkách obsahujúcich jednu sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublín 15, D15 T867
Írsko

Výrobca

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublín 15, D15 H6EF
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Opdualag sa dodáva ako jednodávková injekčná liekovka a neobsahuje žiadne konzervačné látky. Prípravu musí vykonať vyškolený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä s ohľadom na aseptický postup.

Opdualag sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- bez zriedenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky alebo
- po zriedení podľa nasledovných pokynov:
 - konečná koncentrácia infúzie má byť v rozsahu medzi 3 mg/ml nivolumabu a 1 mg/ml relatlimabu až 12 mg/ml nivolumabu a 4 mg/ml relatlimabu.
 - celkový objem infúzie nesmie presiahnuť 160 ml. U pacientov vážiacich menej ako 40 kg nesmie celkový objem infúzie presiahnuť 4 ml na kilogram telesnej hmotnosti pacienta.

Koncentrát Opdualagu sa môže riediť buď s:

- 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného, alebo
- 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Príprava infúzneho roztoku

- Skontrolujte koncentrát Opdualagu na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Opdualag je číry až opalescencný, bezfarebný až slabo žltý roztok. Injekčnú liekovku zlikvidujte, ak je roztok zakalený, zafarbený alebo obsahuje cudzie častice.
- Odoberte požadovaný objem koncentráту Opdualagu pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky a preneste koncentrát do sterilnej intravenózne nádoby (etylvinylacetát (EVA), polyvinylchlorid (PVC) alebo polyolefin). Každá injekčná liekovka je naplnená 21,3 ml roztoku, ktorý obsahuje 1,3 ml náplne navyše.
- Ak je to aplikovateľné, nariďte roztok Opdualagu potrebným objemom 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy (50 mg/ml). Na jednoduchú prípravu možno koncentrát preniesť priamo aj do predplneného vaku s obsahom vhodného objemu injekčného roztoku 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy.
- Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky. Nepretrepávajte.

Podávanie

Infúzny roztok Opdualagu sa nesmie podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Infúzny roztok Opdualagu podajte intravenózne počas obdobia 30 minút.

Odporúča sa použiť infúznu súpravu a in-line alebo prídavný filter, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou väzbou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok Opdualagu je kompatibilný s EVA, PVC a polyolefinovými obalmi, PVC infúznymi súpravami a in-line filtrami s polyétersulfónovými (PES), nylonovými a polyvinylidénfluoridovými (PVDF) membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm.

Nepodávajte súbežne iné lieky cez tú istú infúznu súpravu.

Po podaní dávky Opdualagu prepláchnite infúznu hadičku 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Podmienky uchovávania a čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka

Opdualag sa musí **uchovávať v chladničke** (2 °C až 8 °C). Injekčné liekovky sa musia uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Opdualag sa nesmie uchovávať v mrazničke.

Zatvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať pri kontrolovanej izbovej teplote (do 25 °C) až do 72 hodín.

Nepoužívajte Opdualag po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po príprave infúzneho roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní od času prípravy bola preukázaná nasledovne (časy zahŕňajú obdobie podávania):

Príprava infúzie	Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní	
	Uchovávanie pri teplote 2 °C až 8 °C chránené pred svetlom	Uchovávanie pri izbovej teplote (≤ 25 °C) a izbovom svetle
Nezriedená alebo zriedená 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného	30 dní	24 hodín (z celkového 30 dňového uchovávania)
Zriedená 50 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy	7 dní	24 hodín (z celkového 7 dňového uchovávania)

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok bez ohľadu na zriedenie použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania pri používaní a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nesmú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak príprava neprebehla v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Likvidácia

Nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.